

# 不同华法林抗凝维持剂量对老年肺栓塞病人的治疗效果



刘莺, 王飞, 屠春林, 付玉华

**摘要:**目的 探讨不同华法林维持剂量对老年肺栓塞病人抗凝治疗的效果。方法 选择2010年1月—2015年7月我院收治的老年肺栓塞病人70例,所有病人均给予低分子肝素及华法林维持抗凝治疗。根据抗凝维持治疗中,华法林维持剂量的中位数,将病人分为大剂量组( $\geq 2.5$  mg)38例与小剂量组( $< 2.5$  mg)32例,比较两组抗凝治疗效果。结果 所有老年肺栓塞病人的临床表现以呼吸困难(68.6%)和肺动脉压增高(60.0%)为主;与大剂量组比较,小剂量组的中途停药调整率明显降低( $P < 0.05$ ),而临床疗效、出血事件及消化道症状等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 对于老年肺栓塞病人的维持治疗,相对于大剂量华法林抗凝治疗,小剂量华法林应用能达到同样有效的治疗效果,且能明显降低治疗过程中需中途停药调整剂量的发生率,小剂量华法林维持治疗方案可能更适用于该类人群。

**关键词:**肺栓塞;华法林;抗凝治疗;老年;维持治疗

**中图分类号:**R256.5 R261.1 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.10.048

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是各种栓子脱落阻塞肺动脉及其分支引起肺循环障碍的临床病理生理综合征,是急诊科及呼吸科的危重病之一<sup>[1]</sup>。老年肺栓塞的临床表现呈非特异性症状,其发生随着年龄增加而显著升高,且极易漏诊<sup>[2]</sup>。抗凝治疗非大面积肺栓塞是临床治疗方案的基础<sup>[3]</sup>,且急性期应用低分子肝素治疗,之后华法林抗凝维持治疗至少需要6个月<sup>[4]</sup>,但因老年病人基础疾病联用其他药物较多,可能与华法林产生协同或拮抗作用,常导致出血事件或疗效不佳<sup>[5]</sup>。对于老年肺栓塞病人,在急性期治疗后,其华法林维持治疗方案的剂量仍须进一步探索,故本研究观察不同华法林维持剂量治疗对老年肺栓塞抗凝的治疗效果及影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 连续性收集2010年1月—2015年7月上海市嘉定区中心医院呼吸内科收治的老年肺栓塞病人70例,所有病人均符合《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》<sup>[4]</sup>的诊断标准。其中男46例,女24例;年龄65~81(72.0±5.1)岁。病人症状主要包括单纯呼吸困难16例,呼吸困难合并咳嗽16例,呼吸外科住院病人20例,包括髌骨骨折术后4例,股骨头下骨折术后2例,股骨粗隆骨折术后8例,股骨颈骨折术

后4例,大隐静脉激光闭合及高位结扎术后2例。所有病人均生命体征正常,血流动力学稳定[收缩压 $\geq 90$  mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),无血压下降超过40 mmHg持续15 min的情况],无心功能不全及心肌损伤证据,无严重肝肾功能减退及血液系统疾病。

**1.2 方法** 记录所有病人的人口学资料,包括性别、年龄、高血压病、糖尿病等;辅助检查包括D-二聚体、国际标准化比值(INR)、CT肺动脉造影、心脏彩超、下肢深静脉超声等。根据华法林抗凝维持剂量的中位数,将病人分为两组,即大剂量组( $\geq 2.5$  mg)38例和小剂量组( $< 2.5$  mg)32例,比较两组病人的基线资料以及维持治疗6个月后的临床症状、影像学资料及副反应(包括出血事件、中途停药调整及消化道症状)的情况。出血事件最主要是皮肤黏膜出血及泌尿道、消化道出血。中途停药调整定义为维持治疗期间,定期监测INR情况,若 $INR > 3.0$ 则及时调整华法林的维持剂量的情况;消化道症状包括恶心、呕吐及腹泻。临床症状好转定义为:呼吸困难、咳嗽、胸痛等症状基本消失或减轻,复查肺动脉造影显示原栓塞肺动脉的充盈缺损完全消失或部分消失。

**1.3 治疗方案** 所有病人在明确诊断后均给予抗凝治疗。方法为先给予低分子肝素每次100 U/kg,皮下注射,每12 h注射1次,在应用低分子肝素48 h后口服华法林,起始剂量2.5 mg/d(每片2.5 mg),两药重叠时间 $\geq 5$  d。连续2 d动态监测凝血指标,INR 2.0~3.0时,停用低分子肝素,单独口服华法林,根据INR指标调整华法林剂量<sup>[6]</sup>。在达到治疗水平后,每3 d监测1次,维持2周,根据INR的稳定情况每周监测1次或更

**基金项目** 上海市嘉定区卫计委科研项目(No.KYXM 2015-KY-01)

**作者单位** 上海健康医学院附属嘉定区中心医院(上海 201800)

**通讯作者** 王飞, E-mail: chazwf@163.com

**引用信息** 刘莺,王飞,屠春林,等.不同华法林抗凝维持剂量对老年肺栓塞病人的治疗效果[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1598-1600.

少。疗程 6 个月。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;D-二聚体不符合正态分布,用中位数(四分位间距)表示,采用非参数检验(Mann-

Whitney 检验);计数资料用率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验(当理论频数<5 时,采用 Fisher 确切检验进行比较)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较(见表 1)

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	高血压病 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	慢性心力衰竭 [例(%)]	恶性肿瘤 [例(%)]	脑梗死 [例(%)]
		男	女							
大剂量组	38	26	12	67.6±6.7	11(28.9)	5(13.2)	17(44.7)	5(13.2)	4(10.5)	6(15.8)
小剂量组	32	20	12	69.5±10.7	7(21.9)	5(15.6)	19(59.4)	3(9.4)	0(0.0)	3(9.4)
统计值		$\chi^2=0.27$		$t=-0.996$	$\chi^2=0.455$	$\chi^2=0.086$	$\chi^2=1.490$	$\chi^2=0.246$	-	$\chi^2=0.638$
<i>P</i>		0.603		0.322	0.500	0.769	0.222	0.620	0.120	0.424

  

组别	脾梗死 [例(%)]	超声检查[例(%)]				临床症状[例(%)]			
		肺动脉压增高	右心室扩大	下肢深静脉血栓	晕厥	呼吸困难	咯血	胸痛	咳嗽
大剂量组	0(0.0)	20(52.6)	15(39.5)	15(39.5)	5(13.2)	23(60.5)	5(13.2)	10(26.3)	12(31.6)
小剂量组	1(3.1)	22(68.8)	11(34.4)	15(46.9)	1(3.1)	25(78.1)	5(15.6)	6(18.8)	14(43.8)
统计值	-	$\chi^2=1.88$	$\chi^2=0.193$	$\chi^2=0.389$	-	$\chi^2=2.496$	$\chi^2=0.086$	$\chi^2=0.564$	$\chi^2=1.102$
<i>P</i>	0.457	0.17	0.66	0.533	0.209	0.114	0.769	0.453	0.294

2.2 两组实验室检查指标比较 入院时,小剂量组病人的 D-二聚体水平明显低于大剂量组( $P < 0.05$ ),而 INR 及 PLT 差异无明显统计学意义( $P > 0.05$ ),而经

过急性期治疗后开始维持时,两组病人的各项指标水平差异均无明显统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 2。

表 2 两组实验室检查指标比较

组别	例数	入院时			开始维持治疗时		
		D-二聚体 [M(IQR), $\mu\text{g/L}$ ]	INR	PLT ( $\times 10^9/\text{L}$ )	D-二聚体 [M(IQR), $\mu\text{g/L}$ ]	INR	PLT ( $\times 10^9/\text{L}$ )
大剂量组	38	2 696.7(2 690.0)	1.3±0.3	225.6±74.6	763.5(731.7)	2.3±0.3	199.1±51.8
小剂量组	32	1 250.0(1 743.2) <sup>1)</sup>	1.2±0.2	261.1±82.5	841.7(849.9)	2.4±0.2	207.2±55.1
统计值		$\chi^2=-2.394$	$t=1.455$	$t=-1.893$	$\chi^2=0.601$	$t=-0.429$	$t=-0.632$
<i>P</i>		0.017	0.150	0.063	0.548	0.669	0.530

2.3 两组不同华法林维持剂量治疗的临床疗效比较 与大剂量组比较,小剂量组的中途停药调整率明显降低

( $P < 0.05$ ),而临床疗效、出血事件及消化道症状等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组不同华法林维持剂量治疗的临床疗效比较

组别	例数	临床疗效比较 (%)				
		临床症状好转	影像病灶消失	出血	中途停药调整	消化道症状
大剂量组	38	38(100)	38(100)	0(0.0)	14(36.8)	4(10.5)
小剂量组	32	32(100)	32(100)	1(3.1)	4(12.5)	1(3.1)
$\chi^2$ 值		-	-	-	5.389	1.435
<i>P</i>		1.000	1.000	1.000	0.020	0.231

## 3 讨论

随着人口老龄化的发展,老年肺栓塞病人的比例逐年提高,且常合并不典型症状。本研究发现,老年肺栓塞病人中,临床症状以合并呼吸困难为主,辅助检查以 D-二聚体及肺动脉压增高为主,这进一步支持了以往的研究结论<sup>[7]</sup>,同时亦提示在临床工作中,对于老年

人,若出现不明原因的呼吸困难症状,同时出现上述两项异常,应引起高度的重视,需及时排除肺栓塞并给予早期干预。

抗凝是老年肺栓塞病人维持治疗的基石,华法林是抗凝维持治疗的主要药物之一,其主要通过抑制肝脏环氧化还原酶,干扰凝血因子 II、VII、IX、X 的活化,

从而达到抗凝的目的<sup>[8]</sup>,已在预防及治疗静脉血栓方面广泛应用于临床。在肺栓塞病人的维持治疗中,西方人群推荐 INR 维持在 2.0~3.0,然而有研究发现,亚洲人在华法林肝脏的代谢酶上有较大差异,因此安全剂量应该低于西方人<sup>[9]</sup>,故我国病人 INR 的安全范围可能比西方人群低<sup>[10]</sup>;同时,老年人常合并有多种基础疾病,且需要服用更多联用的药物,而这可能改变华法林的药代动力学<sup>[8]</sup>,从而可能导致抗凝效果达不到预期或抗凝过度导致出血事件的发生。故对于肺栓塞华法林应用的维持剂量,目前建议在 2.50~3.75 mg<sup>[11]</sup>,但在高龄病人(>80岁)的应用中需非常谨慎<sup>[12]</sup>。这意味着老年肺栓塞病人的维持治疗方案仍需进一步探讨。本研究发现在老年肺栓塞病人的维持治疗过程中,给予法华林小剂量维持治疗方案,亦能达到大剂量方案的治疗效果,可有效改善该类病人的症状,且通过影像学检查能证实病灶消失,这亦进一步证实了 Siguret 等<sup>[13]</sup>的结论,说明小剂量方案对该类病人的维持治疗有效性较好;通过随访发现,小剂量维持方案能显著降低中途停药调整剂量的发生率,且不增加其他常见的副反应发生率,这提示小剂量方案可能有更好的安全性。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究是回顾性的研究,无法明确其因果关系,且样本量相对较小;其次,因医院的硬件条件及技术水平限制,对于重症肺栓塞病人均转诊至上级医院进行进一步治疗,可能存在病例选择偏倚,故对于本研究的研究结论推广存在限制;最后,因病人的抗凝效果的靶标是 INR<sup>[14]</sup>,且由于研究属性是回顾性研究,未对剂量大小进行提前预设,故该结论仍需前瞻性、大样本的研究进一步证实。

综上所述,在老年肺栓塞病人的维持治疗中,给予小剂量华法林维持治疗,不仅能达到预期的临床疗效,且能降低治疗过程中需中途停药调整剂量的发生率,可能有更好的安全性。

#### 参考文献:

- [1] BECATTINI C,AGNELLI G.Risk stratification and management of acute pulmonary embolism[J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2016,2016(1):404-412.
- [2] SILVERSTEIN M D,HEIT J A,MOHR D N,et al .Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study[J].Arch Intern Med,1998,158(6):585-593.
- [3] 魏莉,孙凤春.溶栓及抗凝治疗次大面积肺栓塞的疗效观察[J].国际呼吸杂志,2012,32(19):1471-1473.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组.急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J].中华内科杂志,2010,49(1):75-80.
- [5] 龚娟妮,翟振国,杨媛华.老年肺血栓栓塞症的特点和临床诊治思路[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(12):931-935.
- [6] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议写作组,中华医学会呼吸病学分会,中华医学会老年医学分会,等.内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(7):484-491.
- [7] FALATKO J M,DALAL B,QU L.Impact of anticoagulation in elderly patients with pulmonary embolism that undergo IVC filter placement:a retrospective cohort study[J].Heart Lung Circ,2017,26(12):1317-1322.
- [8] GOLDBERGER S Z,ERIKSSON H,KAKKAR A,et al .Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER(R),RE-COVER? II, and RE-MEDY? [J].Vascular Medicine,2016;21(6):506-514.
- [9] THAM L S,GOH B C,NAFZIGER A,et al .A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9[J].Clin Pharmacol Ther,2006,80(4):346-355.
- [10] 杨培,吴庆华.华法令预防静脉血栓栓塞性疾病复发的国际化区间选择[J].心血管病学进展,2009,25(3):215-216.
- [11] 王晓俏,陈详新.华法令抗凝治疗监测的相关问题探讨[J].临床内科杂志,2008,25(1):50-51.
- [12] American Geriatrics Society Clinical Practice Committee.The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people.American Geriatrics Society guideline[J].J Am Geriatr Soc,2002,50(8):1439-1447.
- [13] SIGURET V,GOUIN I,DEBRAY M,et al .Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients:a safe and accurate regimen[J].Am J Med,2005,118(2):137-142.
- [14] SAAR J A,MAACK C,European Society of Cardiology.Diagnosis and management of acute pulmonary embolism.ESC guidelines 2014[J].Herz,2015,40(8):1048-1054.

(收稿日期:2017-09-27)

(本文编辑 王丽)